Archive of SID

مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره ۲۹، شماره ۱، بهار ۱۳۹۰: ۸۳-۶۹

● **مقاله مروری** کد مقاله: ۰۸

بعد از مطالعه این مقاله خوانندگان محترم قادر خواهند بود:

- با انواع آمیب‌های آزادزی آشنا شوند.
- نحوه انتقال و ورود این آمیب‌ها به بدن را دریابند.
- از بیماری‌های ناشی از آمیب‌های آزادزی آگاه شوند.
- علائم و نشانگان ابتلا به آمیب‌های آزادزی را دریابند.

مروری بر آمیب‌های آزادزی و اهمیت پزشکی آنها

دکتر مصطفی رضائیان ۱

دکتر حسین هوشیار ۲*

۱- استاد انگل شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- دانشیار انگل شناسی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

* **نشانی نویسنده مسؤول:** گروه انگل شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

تلفکس: ۵۵۵۰۰۲۱-۰۳۶۱

نشانی الکترونیکی:
hooshyar4@yahoo.com
hoshyar_h@kaums.ac.ir

چکیده

آمیب‌های آزاد زی وفور بسیار زیادی در طبیعت دارند. بعضی از گونه‌های این آمیب‌ها بیماری‌های وخیم و گاه بسیار کشنده در افراد با سیستم ایمنی سالم و نیز در فراد با سیستم ایمنی سرکوب شده ایجاد می‌کنند. اعضا چهار جنس از این آمیب‌ها شامل آکانتامبا، نگلریا، بالاموثیا و ساپینیا تاکنون از عفونت‌های سیستم اعصاب مرکزی، ریه، سینوس‌ها، چشم و پوست در انسان جدا و شناسایی شده‌اند. با توجه به افزایش روزافزون دانش بشری در مورد آمیب‌های آزادزی در آینده ممکن است جنس‌ها و گونه‌های بیشتری از این آمیب‌ها به عنوان عوامل بیماری‌زای انسان و حیوانات شناسایی شوند. در ایران نیز با توجه به شیوع کراتیت‌های آکانتامبایی، توجه به آمیب‌های آزادزی حائز اهمیت است. در این مقاله بیماری‌های ناشی از آمیب‌های آزادزی و عوامل ایجادکننده آن مورد بررسی قرار گرفته است.

واژگان کلیدی: آمیب، انسفالیت، کراتیت، آکانتامبا، نگلریا، بالاموثیا، ساپینیا

تاریخ دریافت مقاله: ۸۹/۱۰/۷ تاریخ اصلاح نهایی: ۸۹/۱۲/۱۷ تاریخ پذیرش مقاله: ۸۹/۱۲/٤

www.SID.ir

Archive of SID

در طبیعت تیره‌ها و راسته‌های زیادی از آمیب‌های با زندگی آزاد وجود دارد که دارای جنس‌ها و گونه‌های فراوانی هستند. این آمیب‌ها ارگانیسم‌های هوازی و دارای میتوکندری هستند که در سرتاسر جهان یافت می‌شوند. محل زندگی این آمیب‌ها در آب‌های شیرین، آب‌های شور، خاک و گیاهان در حال فساد است. وفور و پراکندگی آمیب‌های آزادزی در طبیعت اهمیت زیادی دارد زیرا بعضی از گونه‌های این آمیب‌ها بیماری‌های وخیم و گاه بسیار کشنده در انسان و حیوانات ایجاد می‌کنند. اعضا چهار جنس از این آمیب‌ها شامل گونه‌های آکانتامبا Acantamoeba spp، نگلریا فولری Naegleria fowleri، بالاموثیا مندریلاریس Balamuthia mandrillaris و ساپینیا دیپلوئیده Sappinia diploidea در انسان و حیوانات ایجاد بیماری و مرگ‌ومیر می‌کنند. به آمیب‌هایی که هم زندگی آزاد دارند و هم می‌توانند به حالت انگلی درآیند نام کلی آمیب‌های آمفی زوئیک اطلاق می‌شود.

گونه‌های آکانتامبا در افراد با سیستم ایمنی سالم و نیز در افراد مبتلا به نقص سیستم ایمنی ایجاد عفونت‌های سیستم اعصاب مرکزی، کراتیت، عفونت ریه، سینوس‌ها و پوست می‌نماید.

بالاموثیا مندریلاریس که در تیره Acanthamoebidae و راسته Leptomyxida قرار دارد در افراد دارای سیستم ایمنی کارآمد و نیز در حیوانات ایجاد انسفالیت‌های کشنده می‌کند. موارد بیماری ناشی از این گونه سابقا به اشتباه ناشی از آکانتامبا و یا والکامفیا تشخیص داده می‌شد اما امروزه با بهبود ابزارها و روش‌های تشخیصی موارد شناسایی‌شده این آمیب رو به افزایش است. بالاموثیا همانند آکانتامبا علاوه بر عفونت سیستم اعصاب مرکزی می‌تواند عفونت‌های ریوی و زخم‌های پوستی نیز در انسان ایجاد کند [۱].

با اینکه در راسته Schizopyrenida بیش از ۳۰ گونه نگلریا شناسایی شده است، تنها یک گونه از این جنس به نام نگلریا فولری در نوجوانان و بچه‌ها با سیستم ایمنی کارآمد که سابقه شنا در آب‌های شیرین دارند، ایجاد منگو انسفالیت آمیبی حاد و بسیار کشنده می‌کند.

آمیب آزادزی Sappinia diploidea نیز آمیب دیگری است که اخیرا به عنوان عامل ایجادکننده منگوانسفالیت در انسان مطرح شده است. این آمیب در یک بیمار با سیستم ایمنی کارآمد که با حیوانات سروکار داشته است شناسایی و جدا شده است [۲]. ساپیننیا به طور معمول در خاک‌های محتوی مدفوع حیواناتی نظیر گاو، گاومیش و گوزن یافت می‌شود.

آکانتامبا، نگلریا و بالاموثیا از عفونت‌های سیستم اعصاب مرکزی حیوانات نیز جداسازی و شناسایی شده‌اند. در حیوانات نشان داده شده که علاوه بر نگلریا فولری گونه دیگری به نام نگلریا استرالین سیس N.australiensis نیز می‌تواند از طریق بینی در موش ایجاد عفونت‌های تجربی کند لذا احتمالاً این گونه نیز می‌تواند یک پاتوژن بالقوه باشد. همچنین کراتیت‌های آمیبی ناشی از آکانتامبا نیز در حیوانات مختلف گزارش شده است.

با توجه به افزایش روزافزون دانش بشری در مورد آمیب‌های آزادزی در آینده ممکن است جنس‌ها و گونه‌های بیشتری از این آمیب‌ها به عنوان عوامل بیماری‌زای انسان و حیوانات شناسایی شوند. همچنین با توجه به وخامت بیماری‌های ناشی از این آمیب‌ها، افزایش آگاهی و توجه به این آمیب‌ها دارای اهمیت است.

۱- Acanthamoeba (Volkonsky, 1931) جنس آکانتامبا

اعضا جنس آکانتامبا از جمله فراوان‌ترین آمیب‌های موجود در طبیعت هستند. اولین بار در سال ۱۹۱۳مرحله کیست گونه‌ای از آکانتامبا توسط Puschkarew از گرد و غبار جدا و شناسایی شد وی این آمیب را Amoeba polyphagus نامید. در سال ۱۹۳۰ آکانتامبا به عنوان آلوده‌کننده محیط کشت قارچ کریپتوکوکوس توسط کاستلانی شناسایی شد. یک سال بعد یعنی در سال ۱۹۳۱ نام آکانتامبا به عنوان یک جنس از آمیب‌ها توسط Volkonsky مطرح شد. براساس پارامترهای مرفولوژیک ۲۴ گونه آکانتامبا تاکنون شناسایی و نامگذاری شده است [۱].همچنین تعدادی از گونه‌ها نامگذاری نشده وجود دارد که بر اساس مطالعات ژنومی شناسایی شده‌اند. گونه‌های نامگذاری شده عبارتند از:

A.astronyxis, A.castellanii, A.commandoni, A.culbertsoni, A.divionensisi, A.echinulata, A.griffini, A.hatchetti, A.healyi, A.jacobsi, A.tubiashi, A.lenticulata, A.lugdunensis, A. mauritaniensis, A. palestinensis, A. pearcei, A. polyphaga, A.pustulosaj, A.quina, A.rhysodes, A.royreba, A. tevensoni, A.triangularis, A.paradivonensis

گونه‌های آکانتامبا را در سرتاسر جهان در خاک، آب، روی پوست و سایر بافت‌ها در انسان و حیوانات می‌توان یافت. آکانتامبا به دو شکل ترفوزوئیت و کیست مشاهده می‌گردد. اندازه ترفوزوئیت‌ها ۴۵-۲۰ میکرون و بسته به گونه گاه تا ۵۰ میکرون نیز متغیر است. پاهای کاذب سوزنی شکل وخار مانند (آکانتوپودیا) بوده و حرکت ترفوزئیت کند و آهسته است. سیتوپلاسم گرانوله و دارای ارگانل‌های مختلف نظیر دستگاه گلژی، واکوئل‌های غذایی متعدد، ریبوزوم‌های آزاد منفرد و شبکه اندوپلاسمیک، میتوکندری و یک واکوئل انقباضی

www.SID.ir

Archive of SID

جهت خارج کردن آب اضافی از سیتوپلاسم می‌باشد. هسته گرد و حبابی بوده، به طور متوسط ۶ میکرون قطر دارد و دارای یک کاریوزوم درشت و واضح در مرکز هسته می‌باشد. کاریوزوم معمولاً کروی است و حدود ۲/۵ میکرون قطر دارد [۳]. ترفوزوئیت‌ها از طریق تقسیم ساده دوتایی تکثیر می‌یابند. علاوه بر تغذیه از طریق فاگوسیتوز در بررسی اولترا استراکچرثابت شده در سطح ترفوزوئیت آکانتامبا ساختارهایی موقت به نام Food Cap یا آمبوستوما دیده می‌شود که برای بلعیدن باکتری‌ها و مخمرها مورد استفاده قرار می‌گیرند.

کیست‌ها در هنگامی که منابع غذایی کاهش می‌یابند و یا خشکی و استرس‌های دیگر محیطی نظیر تغییر در درجه حرارت یا PH به وجود می‌آید تشکیل می‌گردند. اندازه کیست‌ها ۲۰-۱۳ میکرون است و دارای جدار دو لایه هستند. جدار خارجی کیست (اکتوکیست) متشکل ازلیپید و پروتئین است و ممکن است چروکیده یا صاف باشد. لایه داخلی (اندوکیست) محتوی سلولز است و ممکن است به شکل‌های ستاره‌ای، گرد، بیضی یا چندگوش و زاویه‌دار مشاهده گردد. در بعضی نقاط اندوکیست واکتوکیست بهم وصل شده است. کیست فاقد تقسیمات هسته‌ای است و تنها یک هسته با مشخصات هسته ترفوزوئیت دارد. کیست‌ها در برابر مواد ضدعفونی‌کننده، خشکی و نور خورشید بسیار مقاوم هستند و سال‌ها ممکن است زنده بمانند. در سال ۱۹۷۷ محققینی به نام Pussard و Pons بر اساس شکل و اندازه کیست، گونه‌های آکانتامبا را در سه گروه به شرح زیر تقسیم‌بندی کردند [۴].

گروه اول (I): اندازه کیست در این گروه بیش از ۱۸ میکرون است، دیواره خارجی کیست (اکتوکیست) صاف و دیواره داخلی آن (اندوکیست) ستاره‌ای شکل می‌باشد.

گروه دوم (II): اندازه کیست از ۱۸ میکرون کمتر است، دیواره خارجی کیست چروکیده و دیواره داخلی به شکل‌های ستاره‌ای، بیضی، مثلثی مشاهده می‌شود. اعضا این گروه در طبیعت و در آلودگی‌های انسانی شایع‌تر هستند مانندگونه‌های A.polyphaga و A.castellani

گروه سوم (III): اندازه کیست کمتر از ۱۸ میکرون است، دیواره خارجی کیست صاف و نازک و دیواره داخلی آن مدور می‌باشد [۵].

با توجه به اینکه خصوصیات مرفولوژیک تا حدودی تحت تأثیر شرایط محیطی و وضعیت کشت می‌باشد امروزه استفاده از معیارهای ایمنولوژیک، بیوشیمایی، فیزیولوژیکی و ژنتیکی برای شناسایی و طبقه‌بندی گونه‌های آکانتامبا کاربرد پیدا کرده است. استفاده از تکنیک‌های ملکولی به ویژه مقایسه سکوانس ژن‌های ۱۸ s rRNA در شناسایی و فیلوژنی گونه‌های آکانتامبا کاربرد بیشتری یافته است. با استفاده از این تکنیک تاکنون ۱۷ ژنوتیپ مختلف آکانتامبا (T1-T17) شناسایی شده است [۶].

اغلب گونه‌های آکانتامبا جدا شده از محیط و نیز از نمونه‌های کلینیکی از نظر ژنوتیپ در گروه T4 و از نظر مرفولوژیک در گروه دوم (II) قرار دارند.

در ایران نیز گونه‌های مختلف آکانتامبا بارها از منابع آب و خاک در مناطق مختلف جداسازی شده است که متعلق به ژنوتیپ‌های مختلف خصوصاً T4 بوده است [۷،۸،۹،۱۰].

گونه‌های آکانتامبا به راحتی در محیط کشت آگار غیر مغذی که با باکتری‌هایی نظیر اشرشیا کلی همراه شده باشد کشت و تکثیر می‌یابند. باکتری‌ها علاوه بر اینکه یک منبع غذایی برای آکانتامبا محسوب می‌شوند به عنوان یک هم زیست نیز می‌توانند در درون ترفوزوئیت و کیست این آمیب در شرایط نامساعد محیطی حفظ شوند. گونه‌های آکانتامبا موجود در خاک به عنوان شکارچی باکتری‌ها و کنترل‌کننده جمعیت باکتریایی خاک مطرح شده‌اند [۱۱]. این گونه‌ها با دارا بودن آنزیم‌های باکتریولیتیک قادرند به خوبی دیواره باکتری‌ها را شکسته و آنها را به عنوان منبع غذایی مصرف کنند. از طرفی بعضی از باکتری‌ها به عنوان هم زیست در درون سیتوپلاسم آکانتامبا تکثیر می‌یابند. وجود باکتری‌های بیماری‌زای انسان نظیر لژیونلا، ویبریوکلرا، مایکوباکتریوم، هلیکو باکتریوم در درون گونه‌های آکانتامبا بارها به اثبات رسیده است. بعضی از گونه‌های آکانتامبا به عنوان مخزن لژیونلا در طبیعت مطرح شده‌اند.

انتقال آکانتامبا به انسان توسط کیست‌ها صورت می‌گیرد، کیست‌ها همراه آب، خاک، گرد و غبار از خارج بدن و یا از یک کانون اولیه در ریه، بینی و حتی زخم‌های پوستی می‌توانند به بافت‌های بدن وارد شده و ایجاد بیماری‌زایی کنند. ترفوزوئیت و کیست آکانتامبا از مخاط بینی افراد سالم جدا و شناسایی شده است لذا عفونت‌های سیستم اعصاب مرکزی در افراد ناتوان می‌تواند منشأ درونی داشته باشد و از طریق گردش خون صورت پذیرد. تهاجم بافتی گونه‌های آکانتامبا نسبتاً آهسته است و بافت آلوده را به سوی تشکیل گرانولوما می‌کشاند. بدین خاطر ترفوزوئیت‌های آمیب در بافت فرصت تبدیل شدن به کیست را دارند و در بررسی پاتولوژیک بافت‌های آلوده هم ترفوزوئیت و هم کیست قابل مشاهده‌اند. ضایعات گرانولوماتوزی مزمن ناشی از گونه‌های بیماری‌زای آکانتامبا در بافت‌های مغز، کلیه، کبد، طحال، پوست، رحم و پروستات گزارش شده است [۱۲].

ضایعات چشمی ناشی از تهاجم آکانتامبا عمدتاً به صورت زخم‌های قرنیه، کراتوکنژکتیویت و یووئیت (التهاب یک یا هر سه قسمت یووآ شامل عنبیه، جسم مژگانی و مشیمیه) بروز می‌کند. آکانتامبا به واسطه پروتئینی به نام پروتئین متصل شونده به مانوز (Mannose

www.SID.ir

Archive of SID

Binding Protein) بـه گلیگـوپروتئین‌هـای محتـوی مـانوز در سلولهای اپی‌تلیال قرنیه چسبیده و با سیتولیز و فاگوسیتوز سلول‌های اپـی‌تلیـال قرنیـه و نیـز از طریـق تحریـک پدیـده مـرگ سـلولی برنامه‌ریزی شده باعث ایجاد کراتیت می‌گردد. پروتئازها و آنزیم‌هـای متعددی از آکانتامبا جدا شده که سیتولیز سلول‌های قرنیه را تـسهیل می‌کند. کراتیت آکانتامبایی با قرمزی و درد شـدید چـشم همـراه بـا آبریزش، التهاب قرنیـه و تـرس از نـور همـراه اسـت. ارتـشاح حلقـه مانندی در استرومای چشم ممکن است دیده شود که به طـور عمـده از نوتروفیل‌ها تشکیل شده است. کراتیت آکانتامبایی اگر درمان نشود ممکن است به اولسر و سوراخ شدن استروما، کاهش بینایی و نهایتـاً کوری منجر شود. به طور معمول تنها یکی از چشم‌ها گرفتار می‌شود اما ممکن است هر دو چشم نیز همزمان مبتلا شـوند. در مـوارد نـادر آکانتامبا می‌تواند بـه شـبکیه راه یافتـه و ایجـاد کوریورتینیـت کنـد. کراتیت‌های آکانتامبایی اغلب در تـشخیص بـالینی بـا کراتیـت‌هـای ویروسی و یا قارچی ممکن است اشتباه شوند [۲].

گونه‌های متعددی از آکانتامبا شامل:

A.castellani, A.palestiniensis, A.griffini, A.culbertsoni, A.polyphaga, A.lugdunensis, A.hatchetti, A.rhysodes, A.quina.

تاکنون از عفونت‌های چشمی جدا شده‌انـد [۵]. گونـه‌هـای آکانتامبـا کاستلانی و آکانتامبا پلی فاگا نسبت به سایر گونه‌ها وفور بیشتری در آلودگی‌های چشمی دارنـد. بـا توجـه بـه شـیوع اسـتفاده از لنزهـای تماسی، بروز کراتیت‌های آکانتامبایی به طور قابـل تـوجهی در حـال افزایش است. کراتیت‌های آکانتامبایی در کشور ما نیـز شـیوع دارد و عموماً در افراد ۲۵-۱۵ سال دیده می‌شود [۱۳]. بررسـی‌هـای انجـام شده با روش‌های ملکولی نشان داده کـه اکثـر مـوارد کراتیـت‌هـای آکانتامبـایی شناسـایی شـده در ایـران مربـوط بـه گونـه‌هـای A.castellani, A.palestiniensis, A.griffini بـوده است [۱۴].

کراتیت‌های آکانتامبایی منشا آندوژن ندارد و اکثـراً در افـراد سـالم و جوان خصوصاً کـسانی کـه از لنزهـای رنگـی و نیـز لنزهـای درون چشمی طبی استفاده می‌کنند اتفاق می‌افتد. مطالعات نـشان داده کـه بیش از ۸۰٪ کراتیت‌ها آمیبی در استفاده‌کنندگان از لنزهـای تماسـی بوده است. استفاده از لنزهای نرم و سـخت درون چـشمی مـی‌توانـد روی قرینه ایجاد خـراش‌هـای بـسیار ریـز کنـد. اگـر محلـول‌هـای نگهدارنده یا سرم‌های شستشو دهنده این لنزهـا آلـوده بـه آکانتامبـا باشد، محیط بین لنز و قرنیه مکان بسیار مناسبی برای استقرار و رشد آمیب و وارد شدن آن به بافت از طریق این خـراش‌هـا خواهـد بـود. همچنین کراتیت به دنبال ضربه به قرنیه و ایجاد خراش‌های کوچک و سپس وارد شدن آکانتامبا همراه آب، گرد و غبار و انگـشتان آلـوده نیز می‌تواند اتفاق افتد. اگر چه در آمریکا و اروپا اکثر مـوارد کراتیـت آمیبی در استفاده‌کنندگان از لنزهای چشمی است اما گزارش شده در هندوستان اکثر موارد کراتیت آمیبی متعاقب تروما و ضربات وارده بـه چشم می‌باشد [۱]. امروزه ثابت شـده جهـت اسـتقرار آمیـب و بـروز بیماری وجود خراش و آسـیب در قرنیـه حتـی در حـد میکروسـکپی ضروری است.

آلودگی سیستم اعصاب مرکزی بر خـلاف کراتیـت عمـدتاً در افـراد ناتوان و ضعیف، افراد الکلی و یـا مبـتلا بـه دیابـت، نارسـایی کلیـه، بیماری‌های بدخیم، سل و نیز در افراد پیر و افراد با ایمنـی سـرکوب شده همانند گیرندگان پیوند مشاهده می‌شود، همچنین ممکن اسـت در افراد سالم و دارای سیستم ایمنی کارآمد نیز دیده شود. بیماری در هر فصلی از سـال ممکـن اسـت اتفـاق افتـد. دوره کمـون بیمـاری مشخص نیست و ممکن است به فاصله زمانی هفته‌ها یا ماه‌ها بـرای ظهور علائم نیاز باشد. انسفالیت‌های آمیبی ناشی از آکانتامبا کـه بـه نـام (Granulomatous Amoebic Encephalitis) GAE معروف است اگر چه ممکن است باعث ضایعات حاد التهابی مغز و منتژ شود اما اغلب سـبب یـک انـسفالیت مـزمن موضـعی در بیماران می‌گردد. لذا بیماری برق آسا نبـوده و تـدریجی اسـت. سـیر بیماری کند است و ممکن است چندین هفته تا ماه‌هـا طـول بکـشد. علائم عمده انسفالیت‌هـای آکانتامبـایی شـامل سـردردهای شـدید، سفتی گردن، بهم ریختگی وضعیت روانی، تهوع، استفراغ، تب اندک، خواب‌آلودگی، اختلالات بینایی، فلج یک طرفه بدن، حملات تشنجی و اغما می‌باشد. نیمکره‌های مغزی اغلب ملتهب و دارای کانون‌هـای متعدد نکروز موضعی است که در سی‌تی اسکن به صورت توده‌هـای فضاگیر منفرد یا متعدد مشاهده می‌شـوند [۱]. در بررسـی پـاتولوژی همچنـین نکـروز خـونریزی‌دهنـده شـدید، ادم متوسـط تـا شـدید نیمکره‌های مغزی نیز مشاهده می‌گردد. شایع‌ترین گونه‌های آکانتامبا که در ایجاد GAE دخیل هستند عبارتند از:

A.castellani, A.culbertsoni, A.polyphaga, A.astronyxis, A.healyi, A.divionensis.

عفونت آکانتامبـایی سیـستم اعـصاب مرکـزی عـلاوه بـر انـسان در گوریل، میمون، سگ، گوسفند، گـاو، اسـب، کـانگور و بـه عـلاوه در پرندگان، خزندگان، دوزیستان، ماهی‌ها و بی‌مهرگان نیز گزارش شده است [۱].

آکانتامبا در بعـضی افـراد خـصوصاً در مبتلایـان بـه ایـدز مـی‌توانـد زخم‌های مزمن پوستی، آبسه یا ندول‌های اریتماتوز به ویـژه در ریـه ایجاد کند. در هیستوپاتولوژی زخـم‌هـای پوسـتی ناشـی از آکانتامبـا کانون‌های نکروزه متشکل از سلول‌های التهابی همـراه بـا کیـست و

www.SID.ir

Archive of SID

ترفوزوئیت آمیب مشاهده می‌گردد. التهاب عروق نیز دیده می‌شود. عفونت‌های ثانویه قارچی، باکتریایی و ویروسی نیز با این زخم‌ها همراه می‌شود. زخم‌های پوستی ناشی از آکانتامبا در مبتلایان به ایدز شایع است و ممکن است به تنهایی و یا همراه با گرفتاری سیستم اعصاب مرکزی دیده شود. این زخم‌ها همچنین در افراد غیر مبتلا به ایدز که دچار انسفالیت آمیبی هستند و نیز در کسانی که پیوند عضو شده‌اند یا داروهای سرکوب‌کننده ایمنی دریافت می‌دارند نیز گزارش شده است. میزان مرگ‌ومیر در ابتلا پوست بدون درگیری سیستم اعصاب مرکزی ۳۷٪ و همراه با GAE به میزان ۱۰۰٪ اعلام شده است [۱۱].

تا قبل از سال ۱۹۸۹ به علت در دسترس نبودن محیط‌های کشت و روش‌های سرولوژیک مناسب تشخیص انسفالیت‌های گرانولوماتوز آمیبی از طریق بیوپسی و یافتن کیست و یا ترفوزوئیت‌ها در بافت و یا مایع مغزی نخاعی و در مورد کراتیت‌های آمیبی با یافتن کیست یا ترفوزوئیت در آزمایش مستقیم یا رنگ آمیزی تراشه‌های قرنیه صورت می‌گرفت. امروزه برای جداسازی و تشخیص عفونت‌های آکانتامبایی سیستم اعصاب مرکزی، چشم و سایر بافت‌ها از کشت نمونه روی محیط آگار غیر مغذی ۱/۵٪ که با باکتری اشرشیا کلی همراه شده باشد استفاده می‌گردد. معمولاً پس از دو تا سه روز در محیط کشت ارگانیسم رشد کرده و قابل شناسایی می‌شود ولی بهتر است نمونه‌های کشت داده شده تا دو هفته نگهداری و در صورت عدم رشد در این مدت منفی گزارش گردند. گونه‌های آکانتامبا همچنین توانایی رشد خالص در محیط‌های کشت آگزنیک را دارا می‌باشند. با توجه به وجود سلولز در دیواره کیست‌ها می‌توان با به کارگیری میکروسکوپ فلئوروسنت از رنگ‌آمیزی کالکوفلور برای شناسایی کیست‌ها استفاده کرد. همچنین با استفاده از این روش می‌توان کیست‌های چسبیده به دیواره لنزهای آلوده را در نمونه‌هایی که آزمایش مستقیم یا رنگ‌آمیزی تراشه‌های قرنیه منفی می‌شوند به راحتی نشان داد. امروزه تست‌های سرولوژیک کارآمدی برای شناسایی و نشان دادن آنتی‌بادی بر علیه آکانتامبا ابداع شده است. اگر چه تاکنون چندین آنتی‌بادی منوکلنال بر علیه آنتی‌ژن‌های اختصاصی گونه‌های آکانتامبا عرضه شده است. اما چون تست‌های سرولوژیک در دسترس و تجارتی قادر به شناسایی آنتی‌بادی‌های اختصاصی گونه نمی‌باشند لذا شناسایی و افتراق در حد گونه با این تست‌ها مقدور نیست [۱۲]. برای شناسایی عفونت‌های پوستی علاوه بربیوپسی و رنگ‌آمیزی نمونه می‌توان از محیط‌های کشت و نیز رنگ‌آمیزی کالکوفلور استفاده نمود.

برای شناسایی عفونت‌های آکانتامبایی روش سریع، حساس و اختصاصی PCR نیز توسط محققین مختلف به کار گرفته شده است. با استفاده از این روش علاوه بر شناسایی عفونت می‌توان عامل را در حد گونه نیز شناسایی کرد.

درمان GAE و کراتیت‌های آمیبی بسیار مشکل و گاهی ناموفق است. به نظر می‌رسد گونه‌های آکانتامبا مقاوم‌ترین استرین‌های آمیب‌های آزادزی نسبت به درمان بوده و قادرند داروها را به خوبی تحمل کنند [۳]. درمان با یک دارو به شکست می‌انجامد و لذا معمولاً درمان با ترکیبی از داروها صورت می‌پذیرد.

در کراتیت‌های ناشی از آکانتامبا علیرغم درمان دارویی طولانی مدت ممکن است دارو درمانی با شکست مواجه گردد و به کراتوپلاستی و یا پیوند قرنیه نیاز شود خصوصاً در آلودگی به A.polyphaga که کیست‌های آن بسیار مقاوم هستند و به تعداد بسیار زیاد در تراشه‌های قرنیه مشاهده می‌گردند. در حال حاضر بهترین درمان دارویی کراتیت‌های آمیبی استفاده از پروپامیدین ایزوتیونات همراه با میکونازول است [۲]. داروهای (primaricin و Rifampin) Natamycin نیز در درمان کراتیت آمیبی به کار گرفته شده و مؤثر می‌باشند. درمان ممکن است از یک‌ماه تا یک‌سال طول بکشد. پس از درمان نیز با توجه به مقاومت کیست‌ها بیمار باید مرتباً از نظر عود بیماری تحت نظر قرار گیرد.

درمان GAE اگر چه بسیار مشکل است و موارد زیادی از آن بعد از مرگ تشخیص داده می‌شود اما گزارشات درمان موفقیت‌آمیز این بیماری و نیز درمان درگیر شدن سیستم اعصاب مرکزی متعاقب زخم‌های پوستی ناشی از آکانتامبا، موجود است. با توجه به مرگ‌آور بودن این بیماری تشخیص سریع و درمان در مراحل اولیه دارای اهمیت زیادی است. در درمان این موارد از ترکیبی از داروهای پنتامیدین ایزوتیانات، سولفادیازین، فلوسیتوزین وفلوکنازول یا ایتراکنازول استفاده شده است [۱].

برای درمان زخم‌های پوستی ناشی از آکانتامبا که به درگیری مغز یا سایر بافت‌ها منجر نشده باشد از داروهای موضعی کلوهگزیدین گلوکنات و پماد کتوکونازول استفاده شده است.

برای پیشگیری از ابتلا به آکانتامبا، در کسانی که از لنزهای چشمی خصوصاً لنزهای غیر طبی جهت تغییر رنگ چشم استفاده می‌کنند، مهم‌ترین عامل خطر محلول‌های شستشودهنده خصوصاً سرم‌های فیزیولوژی دست‌ساز می‌باشد. احتمال آلودگی این محلول‌ها به کیست آکانتامبا بسیار زیاد است لذا باید همیشه از محلول‌های استریل استفاده کرد. ظرف‌های نگهداری لنزها نیز باید مرتباً ضد عفونی و جوشانده شود. شستشوی دست‌ها با آب و صابون هنگام قراردادن لنز درون چشم نیز در جلوگیری از انتقال آلودگی از طریق انگشتان مؤثر است. هنگام شنا یا استحمام باید لنزها از چشم خارج شوند. در مورد عفونت‌های سیستم اعصاب مرکزی چون عمدتاً در

www.SID.ir

Archive of SID

افراد ضعیف و ناتوان اتفاق می‌افتد، پیشگیری چندان مؤثری نمی‌توان کرد. درمان بیماری‌های زمینه‌ای در این افراد دارای اهمیت زیادی است. همچنین تشخیص به موقع زخم‌های پوستی اکانتامبایی و درمان آنها می‌تواند از انتشار بیماری به سیستم اعصاب مرکزی پیشگیری کند. کلر اگر چه در غلظت‌های بالا می‌تواند کیست‌های آکانتامبا را از بین ببرد ولی در عمل سوپرکلرینه کردن آب در رودخانه‌ها و دریاچه‌ها مقدور و عملی نمی‌باشد.

Balamuthia mandrillaris (Visvesvara G etal, 1993) 2

– بالاموثیا مندریلاریس

اولین بار در سال ۱۹۸۶ ترفوزوئیت وکیست‌های یک آمیب که از نظر مرفولوژیکی با گونه‌های آکانتامبا تفاوت داشت از مغز یک بابون مندریل (Papio sphinx) حامله که در کالیفرنیا فوت کرده بود جداسازی شد. این آمیب ابتدا به عنوان گونه‌ای از تیره Leptomyxidae شناسایی و بالاموثیا مندریلاریس نامگذاری شد اما در سال ۱۹۹۳ مورد بررسی مجدد قرار گرفت و به علت تفاوت‌هایی که با گونه‌های لپتومیکسیده داشت در جنس و گونه‌ای جدید تحت عنوان Balamuthia mandrillaris طبقه‌بندی شد [۱]. این جنس و گونه در تیره Acanthamobidae قرار گرفت. بالاموثیا مندریلاریس تنها گونه از این جنس است که تاکنون به عنوان یکی از عوامل ایجادکننده انسفالیت گرانولوماتوز آمیبی GAE در انسان و حیوانات شناسایی و معرفی شده است. اولین مورد آلودگی سیستم اعصاب مرکزی انسان به بالاموثیا در سال ۱۹۹۱ شناسایی گردید [۱۵]. عفونت مغزی ناشی از بالاموثیا شبیه GAE ناشی از آکانتامبا است و در افراد با سیستم ایمنی سرکوب شده و نیز در معتادان تزریقی و همچنین در افراد با ایمنی کارآمد خصوصاً در بچه‌ها و همچنین در افراد بالغ گزارش شده است. بیماری دوره‌ای تحت حاد یا مزمن دارد که دو هفته تا دو سال ممکن است طول بکشد. موارد بیماری تغییرات فصلی ندارد و در هر زمان از سال می‌تواند اتفاق افتد. انسفالیت‌های گرانولوماتوز بالاموثیایی در حیوانات مهره‌دار مختلف شامل گوریل، بابون، میمون، سگ، گوسفند، اسب و پریمات‌ها گزارش شده است و همانند انسفالیت‌های آکانتامبایی سیر کند و تدریجی دارد. زخم‌های پوستی ناشی از بالاموثیا نیز در انسان و حیوانات گزارش شده است.

بالاموثیا در واقع یک آمیب موجود در خاک است. در چرخه زندگی بالاموثیا همانند آکانتامبا دو مرحله ترفوزوئیت و کیست مشاهده می‌گردد. ترفوزوئیت پلی مرفیک بوده و به اشکال گوناگون کشیده، شاخه‌شاخه، بیضی و مدور مشاهده می‌شود. اندازه ترفوزوئیت ۶۰–۱۲ میکرون و به طور متوسط ۳۰ میکرون است. ترفوزوئیت معمولاً یک هسته‌ای است اما ممکن است گاهی به صورت دو هسته‌ای نیز مشاهده شود. هسته محتوی یک کاریوزوم درشت و متراکم در موقعیت مرکزی است. گاهی اوقات خصوصاً در بافت آلوده ممکن است کاریوزوم به صورت دو یا سه تکه مشاهده شود. پاهای کاذب انگشتی و گاه پهن است و الگوی حرکت عنکبوتی است. منابع تغذیه بالاموثیا در طبیعت به خوبی مشخص نشده است ترفوزوئیت‌ها در محیط کشت و نیز در خاک می‌توانند از سایر آمیب‌ها نظیر آکانتامبا و نگلریا تغذیه کنند.

کیست‌ها ۳۰–۱۲ میکرون و به طور متوسط ۱۵ میکرون قطر دارند. دارای یک هسته با مشخصات هسته ترفوزوئیت و فاقد تقسیمات هسته‌ای متوالی می‌باشند. دیواره کیست در بررسی با میکروسکوپ نوری دو لایه است. لایه خارجی ناصاف و مضرس است ولی لایه داخلی صاف و گرد می‌باشد. در بررسی با میکروسکوپ الکترونی دیواره کیست متشکل از سه لایه می‌باشد. لایه خارجی (اکتوکیست) نامنظم و نازک، لایه داخلی (اندوکیست) ضخیم و منظم و لایه میانی (مزوکیست) فیبری و بی‌شکل است. دیواره کیست بالاموثیا فاقد منفذ است [۱].

بالاموثیا بر خلاف آکانتامبا در محیط کشت آگار غیر مغذی نشا شده با باکتری‌ها رشد و تکثیر نمی‌یابد و یا بسیار کند و به سختی زیاد رشد می‌کند. اما توانایی رشد در محیط‌های کشت سلولی و نیز محیط‌های کشت خالص و آگزنیک را دارد. در این محیط‌ها زمان لازم برای دو برابر شدن آمیب ۲۸–۲۱ ساعت محاسبه شده است.

راه انتقال بالاموثیا به انسان همانند آکانتامبا از راه بینی و استنشاق گرد و غبار آلوده و نیز از زخم‌های پوستی و از طریق گردش خون از ریه می‌باشد. با اینکه حیوانات متعددی به این آمیب مبتلا می‌شوند ولی مخزن بودن حیوانات به اثبات نرسیده است. خاک‌های کمپوست و محتوی کود می‌توانند منبع آلودگی انسان محسوب شوند [۵]. گزارشی مبنی بر انتقال این آمیب از طریق آب و شنا کردن یا شیرجه زدن در آبها وجود ندارد.

در مدل موش آزمایشگاهی با نقص سیستم ایمنی تلقیح بالاموثیا از راه بینی نشان داده که این آمیب با چسبیدن به سلول‌های اپی‌تلیوم بینی خود را به عصب بویایی رسانده و از طریق صفحه غربالی و استخوان اتموئید خود را به بافت مغز می‌رساند. از سال ۱۹۹۰ تاکنون حدود ۱۵۰ مورد آلودگی انسان به بالاموثیا از نقاط مختلف جهان گزارش شده است [۱۶]. اکثر موارد انسفالیت‌های گرانولوماتوز بالاموثیایی از کشورهای امریکای لاتین شامل پرو، آرژانتین، برزیل، مکزیک، ونزوئلا و همچنین از ایالات متحده، ژاپن، تایلند، استرالیا و از کشورهای اروپایی شامل چکسلواکی، پرتغال و انگلستان گزارش شده است [۱۵]. از آنجایی که انسفالیت‌های بالاموثیایی با بسیاری از

www.SID.ir

Archive of SID

انسفالیت‌های دیگر علائم مشابه‌ای دارد و آزمایشگاه‌های محدودی توانایی و امکان شناسایی این آمیب را دارند و نیز از طرفی آگاهی پزشکان از این آمیب و بیماری‌های ناشی از آن محدود است به نظر می‌رسد موارد واقعی ابتلا و مرگ در اثر این آمیب بسیار بیشتر باشد.
بالاموثیا برای آلوده کردن و ایجاد ضایعات در بافت سیستم اعصاب مرکزی انسان و حیوانات همانند آکانتامبا از آنزیم‌های متعددی همچون متالوپروتئازها استفاده می‌کند. این آمیب همانند آکانتامبا ایجاد کانون‌های نکروز هموراژیک در قسمت میانی مغز، ساقه مغز، تالاموس و مخچه می‌کند. بر خلاف آکانتامبا اکثر موارد GAE ناشی از بالاموثیا که گاهی (Balamuthia Amoebic Encephalitis) BAE نیز نامیده می‌شود در بچه‌ها و افراد بزرگسال دارای سیستم ایمنی کارآمد اتفاق می‌افتد. بیماران مبتلا به BAE عمدتاً زخم‌های پوستی، گرفتاری بینی و سینوس‌ها و یا ابتلا حفره گوش را نیز به همراه دارند. زخم‌های پوستی، بدون درد با قطر چند سانتی‌متر و ضخامت چند میلی‌متر و اغلب در صورت هستند اما ممکن است روی تنه، دست‌ها و پاها هم ایجاد شوند. در اکثر بیماران یک زخم پوستی مشاهده می‌شود ولی ممکن است زخم‌های متعدد نیز دیده شوند. فاصله بین ضایعات پوستی و ظهور علائم ابتلا عصبی از یک ماه تا دو سال طول می‌کشد.
علائم گرفتاری سیستم اعصاب مرکزی در ابتدا به صورت سردرد و ترس از نور است و به دنبال آن تهوع، استفراغ، تب، کاهش وزن، درد عضلات، سفتی گردن، تغییرات شخصیتی، فلج نیمه بدن و تشنج دیده می‌شود.
تشخیص ابتلا به بالاموثیا با بیوپسی و بررسی بافت مغز یا پوست است. شناسایی و جدا سازی این آمیب در مایع مغزی نخاعی آسان نبوده و تنها یک گزارش از تشخیص آلودگی با استفاده از بررسی مایع مغزی نخاعی وجود دارد. قسمت اعظم موارد آلودگی پس از مرگ و در اتوپسی شناسایی شده است. در بررسی مقاطع بافتی با میکروسکوپ نوری افتراق بالاموثیا و آکانتامبا با توجه به شباهت‌های مرفولوژیک آنها بسیار مشکل است. اما با استفاده از میکروسکوپ فلئوروسنت و استفاده از آنتی سرم‌های اختصاصی بالاموثیا یا آکانتامبا می‌توان آنها را از یکدیگر افتراق داد. بررسی الکترون میکروسکوپی نیز در این مورد می‌تواند به کار گرفته شود. از راه‌های دیگر تشخیص استفاده از محیط کشت است. نمونه‌های بافتی جهت کشت باید سریع منتقل شوند. در نمونه‌های منجمد شده اگر چه کیست‌ها زنده می‌مانند اما ترفوزوئیت‌ها از بین می‌روند. از آنجایی که بالاموثیا قادر به رشد در محیط‌های کشت آگار نشا شده با باکتری‌ها نمی‌باشد این نمونه‌ها در محیط کشت رده‌های سلولی پستانداران یا در محیط‌های کشت آگزنیک باید تلقیح شوند. امروزه روش‌های ملکولی نظیر PCR نیز در تشخیص آلودگی به بالاموثیا کاربرد یافته است. این روش خصوصاً برای تشخیص و یا تائید آلودگی به بالاموثیا در نمونه‌های بافتی بایگانی و نگهداری شده از بیماران فوت شده قبلی به کار گرفته شده است [۱].
در ایران موارد آلودگی انسان یا حیوان به بالاموثیا شناسایی نشده است اما این آمیب از منابع محیطی و نیز گرد و غبار جدا سازی شده است [۱۷].
اغلب موارد انسفالیت‌های ناشی از بالاموثیا به علت عدم تشخیص دقیق عامل، مورد درمان با استروئیدها و یا داروهای ضدباکتری، ضدقارچ و ضدویروس قرار گرفته‌اند که به دلیل بی‌تأثیر بودن این داروها به فوت بیمار منجر شده است. اما دو بیمار در کالیفرنیا (یک مرد ۶۰ ساله و یک دختر بچه ۶ ساله) و همچنین یک زن ۷۰ ساله مبتلا در نیویورک با ترکیبی از داروهای پنتامیدین ایزوتیانات، سولفادیازین، کلاریترومایسین، فلوکونازول و فلوسیتوزین درمان شده و بهبود یافتند [۱]. با این وجود درمان عفونت‌های بالا موثیایی سیستم اعصاب مرکزی بسیار مشکل و میزان مرگ‌ومیر آن ۹۸٪ اعلام شده است [۱۵]. در پرو بیماران مبتلا به زخم‌های پوستی ناشی از بالاموثیا با مصرف طولانی مدت داروهای آلبندازول و ایتراکونازول درمان شدند. زخم‌های بزرگ را می‌توان با جراحی برداشت تا بارانگلی کاهش یافته و درمان سریع‌تر و آسان‌تر انجام پذیرد.

۳- نگلریا فولری Naegleria folweri (Carter, 1970)

نگلریا فولری یک آمیب تاژک‌دار در راسته شیزوپرینیدا و تیره والکامپفیده است. این آمیب در خاک، آب‌های شیرین، رودخانه‌ها، دریاچه‌ها، استخرهای شنا، چشمه‌های آب گرم در سرتاسر جهان یافت می‌شود. در چرخه زندگی نگلریا سه مرحله ترفوزوئیت آمیبی، ترفوزوئیت تاژک‌دار و کیست مشاهده می‌گردد.
اندازه ترفوزوئیت ۲۵-۱۰ میکرون است. ترفوزوئیت پاهای کاذب انگشتی شکل و گاهی پهن و بزرگ با انتهای نیم دایره دارد که به حالت انفجاری تشکیل می‌شوند لذا نگلریا حرکتی پیشرونده دارد. تغذیه ترفوزوئیت از باکتری‌ها است و تکثیر آن از طریق تقسیم دوتایی ساده صورت می‌گیرد. هسته منفرد، حبابی شکل و دارای یک کاریوزوم واضح در موقعیت مرکزی است. غشأ هسته دارای تعداد زیادی منفذ است. سیتوپلاسم ظریف و گرانوله است، اکتوپلاسم واضح و به خوبی از اندوپلاسم قابل افتراق است. اندوپلاسم محتوی تعدادی میتوکندری دمبل مانند، ریبوزوم، واکوئل‌های غذایی، یک واکوئل انقباضی، دسته‌ای از فیلمان‌های پروتوپلاسمیک و یک واکوئل واضح در انتهای خلفی در ناحیه مقابل پاهای کاذب دیده می‌شود که اروئید Uroid نام دارد. این واکوئل از ویژگی‌های

www.SID.ir

Archive of SID

تشخیصی است و مرتباً در طی چند ثانیه پر و خالی می‌گردد. میتوکندری به شکل‌های فنجان مانند، کروی و بیضی شکل نیز ممکن است مشاهده شود. دستگاه گلژی اگر چه به طور واضح دیده نمی‌شود ولی یک کمپلکس شبه گلژی که از اجزا غشایی و وزیکول‌های پوشش‌دار ساخته شده است قابل مشاهده است. در بررسی الکترون میکروسکوپی در سطح ترفوزوئیت تعدادی دهان آمیبی (Amebastome) با دهانه بادکش مانند مشاهده می‌گردد. همچنین ترفوزوئیت دارای یک غشأ دو لایه متراکم است که ۱۰ نانو متر ضخامت دارد. میکروفیلامان‌های ضخیم (۱۹-۱۷ نانومتر) و نازک (۷-۵ نانومتر) با طول حدود ۲۵۶ نانومتر و گاهی بیشتر در سیتوپلاسم مشاهده می‌شوند که از نظر مرفولوژی به اکتین ومیوزین شباهت دارند. این میکروفیلمان‌ها در حرکت آمیبی نقش دارند [۱۸]. میکروفیلمان‌های نازک نزدیک غشأ پلاسمایی قرار دارند اما میکروفیلمان‌های ضخیم در همه جای سیتوپلاسم ممکن است یافت شوند.

ترفوزوئیت تاژک‌دار یک مرحله‌گذرا و موقت بوده و گلابی شکل می‌باشد. موقعی که غلظت یونی محیط در بردارنده ترفوزوئیت تغییر می‌کند، ترفوزوئیت آمیبی به ترفوزوئیت تاژک‌دار تغیر حالت می‌دهد و دارای ۱-۴ و معمولاً دو تاژک قدامی می‌گردد. این حالت در آزمایشگاه با انتقال ترفوزوئیت‌ها به آب مقطر اتفاق می‌افتد. در موقع تبدیل ترفوزوئیت آمیبی به ترفوزوئیت تاژک‌دار واکوئل‌های سیتوپلاسمیک کاهش می‌یابند، Basal body و ریزوپلاست پدیدار شده و تاژک شکل می‌گیرد. اندازه ترفوزوئیت تاژک‌دار ۱۶-۱۰ میکرون است. هستک واضح و همانند هستک ترفوزوئیت آمیبی در مرکز هسته قرار دارد. ترفوزوئیت تاژک‌دار اگر چه بسیار فعال است اما فاقد تکثیر بوده همچنین تغذیه نمی‌کند. مرحله تاژک داری موقت بوده و معمولاً در طی یک ساعت و کمتر به حالت اولیه بدون تاژک برمی‌گردد [۱].

با کاهش منابع غذایی یا نامطلوب شدن شرایط محیطی ترفوزوئیت تبدیل به کیست می‌شود. اندازه کیست‌ها ۱۶-۱۳میکرون است. کیست معمولاً کروی دارای جدار دو لایه از جنس مواد موکوپلی ساکارید است که جدار داخلی (اندوکیست) ضخیم و کلفت و جدار خارجی (اکتوکیست) نازک است. دیواره کیست اگر چه دارای تعدادی منفذ است اما دیدن منافذ با استفاده از میکروسکوپ نوری بسیار مشکل است. کیست دارای یک هسته با مشخصات هسته ترفوزوئیت است اما هستک به واضحی هستک ترفوزوئیت نمی‌باشد و تقسیمات متوالی هسته نیز وجود ندارد. کیست‌ها در بافت‌های آلوده انسانی تشکیل نمی‌شوند و در برش‌های بافتی مشاهده نمی‌شوند.

بیماریزایی:

نگلریا فولری از راه حفره بینی خصوصاً در هنگام شیرجه زدن یا شنا وارد شده و با عبور از استخوان غربالی و از طریق عصب بویایی به پیاز بویایی در فضای زیر عنکبوتیه رسیده و از آنجا به سایر قسمت‌های سیستم اعصاب مرکزی کشیده و منتشر می‌شوند. این آمیب در انسان ایجاد یک منگوانسفالیت حاد هموراژیک برق آسا و بسیار کشنده به نام Primary Amoebic Meningoencephalitis (PAM) می‌کند. مطالعات گذشته نگر و باز بینی لام‌های گسترش‌های بایگانی شده تهیه شده از مغز نشان می‌دهد سابقه این بیماری به سال ۱۹۰۱ برمی‌گردد. بیماری برای اولین بار توسط Fowler و Carter در سال ۱۹۶۵ در استرالیا شرح داده شد، اما آنها عامل بیماری‌زا را به آکانتامبا نسبت دادند. این بیماری عمدتاً در بچه‌ها و نوجوانانی که سابقه شنا و شیرجه در آب‌های شیرین خصوصاً آب‌های گرم را دارند مشاهده می‌گردد. بیماری سیر بسیار حاد دارد لذا اکثر موارد بدون تشخیص و مداخله درمانی در طی یک هفته و یا حتی کمتر از یک هفته به مرگ منجر می‌شود. دوره کمون معمولاً پنج روز تا یک هفته پس از آب تنی و شیرجه می‌باشد اما ممکن است به کوتاهی ۲۴ ساعت باشد. بیماری با علائم عصبی حاد شروع می‌شود که شامل سردردهای شدید خصوصاً در دو طرف پیشانی، تب بالا، سفتی گردن، تهوع، استفراغ‌های شدید و پرتاپ شونده، تحریک‌پذیری و تغییرات رفتاری و بی‌قراری است. در اواخر دوره بیماری ترس از نور، خواب آلودگی، هذیان و توهم، دوبینی، از دست دادن حس بویایی و چشایی، اختلالات قلبی و اغما دیده می‌شود. علت مرگ معمولاً توقف قلبی تنفسی و خیز ریوی می‌باشد. در اتوپسی، لب‌های فرونتال و بویایی و ساقه مغز و مخچه در گیر هستند، عنکبوتیه و نرم شامه به طور خطرناکی پرخون هستند همچنین پیاز بویایی به طور واضحی نکروزه و هموراژیک است و با ترشحات چرکی پوشیده شده است. بر خلاف عفونت‌های آکانتامبایی و بالاموثیایی در PAM مننژ نیز به شدت گرفتار می‌شود. مایع مغزی نخاعی کدر، چرکی یا خونی و گاهی شفاف است و در هر میکرولیتر آن ممکن است بیش از دو هزار عدد گلبول سفید خصوصاً نوترفیل‌ها دیده شوند. سطح گلوکز در مایع پایین ولی پروتئین‌ها عمدتاً افزایش می‌یابند.

تشخیص:

اگر چه اکثر موارد پس از مرگ و دراتوپسی شناسایی می‌شوند اما برای تشخیص سریع بیماری ضمن توجه به سابقه شنا باید یک گسترش مرطوب از مایع مغزی نخاعی تهیه و زیر میکروسکوپ و ترجیحاً با میکروسکوپ فازکنتر است و استفاده از روش قطره آویزان از نظر وجود ترفوزوئیت‌های متحرک مورد بررسی قرار گیرد.

www.SID.ir

Archive of SID

همچنین می‌توان گسترش تهیه شده را با رنگ گیمسا یا رایت رنگ‌آمیزی و سپس بررسی کرد. رنگ‌آمیزی گرم مناسب نمی‌باشد. ترفوزوئیت‌ها با توجه به هسته و کاریوزوم درشت مرکزی از سایر سلول‌ها قابل افتراق هستند. به علت حاد بودن بیماری در این موارد کیست مشاهده نمی‌گردد. در صورت مشکوک بودن به ترفوزوئیت‌ها می‌توان آنها را در یک میلی‌لیتر آب مقطر سوسپانسیون کرد و سپس وجود اشکال تاژک‌دار را زیر میکروسکوپ بررسی کرد.

با استفاده از محیط‌های آگار غیرمغذی همراه شده با اشرشیا می‌توان نگلریا را از آب و خاک جداسازی کرد. پلیت‌های حاوی محیط کشت را باید در دمای ۴۵ درجه انکوبه کرد. همچنین این آمیب را می‌توان در محیط‌های کشت سلولی و نیز محیط‌های کشت آگزنیک در دمای ۳۷ درجه تکثیر داد [۵]. تست‌های سرولوژیک کاربرد چندانی در تشخیص این بیماری ندارند. برای شناسایی آمیب در بافت‌های بیوپسی شده علاوه بر رنگ‌آمیزی‌های معمول می‌توان رنگ‌آمیزی اختصاصی با استفاده از آنتی‌بادی‌های منوکلنال و یا پلی‌کلنال را به کار گرفت. از تکنیک‌های ملکولی همانند PCR و تکنیک‌های بیوشیمیایی نظیر بررسی الگوی حرکت الکترفورزی ایزوآنزیم‌ها نیز برای شناسایی گونه نگلریا در نمونه‌های کشت داده شده از محیط طبیعی یا بافت آلوده استفاده شده است.

اپیدمیولوژی:

براساس بررسی ترادف ژن SS rRNA تاکنون بیش از ۳۰ گونه نگلریا شناسایی و شرح داده شده است. اما تنها یک گونه یعنی نگلریا فولری به عنوان عامل بیماری‌زا شناخته شده است. با این وجود تلقیح دو گونه N.australiensis و N.italica به داخل بینی و یا داخل مغز موش نیز ایجاد عفونت کرده است. این دو گونه از عفونت‌های انسانی تاکنون جدا نشده‌اند.

نگلریا فولری یک گونه گرما دوست است و می‌تواند حرارت ۴۵-۴۰ درجه سانتی‌گراد را تحمل کند. لذا وفور و تکثیر این آمیب در ماه‌های گرم سال بیشتر است و اکثر موارد PAM در ماه‌های گرم تابستان اتفاق می‌افتد که فعالیت ورزشی در آب‌ها نیز بیشتر است. اما تنها گرما دوست بودن دلیل بیماری‌زا بودن آن نیست زیرا گونه‌های گرما دوست دیگر نظیر N.lovaniensis غیر بیماری‌زا می‌باشند. در گونه‌های پاتوژن نگلریا، آنزیم‌های فسفولیپیاز A و لیزوفسفولیپاز بیشتر از سایر گونه‌ها است این آنزیم‌ها باعث تجزیه اسفنگومیلین در سیستم عصبی شده و تهاجم آمیب را سهولت می‌بخشند.

خاک به علت داشتن اکسیژن، رطوبت، درجه حرارت مساعد و فراوانی منابع غذایی باکتریایی مسکن ترجیحی نگلریا و آمیب‌های آزادزی دیگر می‌باشد. جاری شدن آب در اثر باران‌های سنگین به طرف رودخانه‌ها، دریاچه‌ها و آبگیرها راه دخولی برای ورود این آمیب‌ها از خاک به آب است. وفور نگلریا در آب رودخانه‌ها و دریاچه‌ها با پارامترهای فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی ارتباط دارد. بیشترین وفور نگلریا در آب دریاچه‌هایی دیده می‌شود که رودخانه‌های وارده به آن از خاک‌های محتوی آهن و منگنز گذشته باشند. گونه‌های نگلریا تا حدودی نسبت به تغییرات PH مقاوم هستند لذا تغییرات PH یک فاکتور محدودکننده محسوب نمی‌شود. وفور نگلریا در آب‌های گرم یا دارای آلودگی حرارتی و نیز در آب‌های آلوده به باکتری‌های کلیفرم بیشتر از سایر آب‌ها می‌باشد. نگلریا از سیانوباکترها و یوباکتریا به عنوان منبع غذایی استفاده می‌کند. بعضی از گونه‌های نگلریا منبعی برای باکتری لژیونلا می‌باشند. این آمیب همچنین از آب لوله‌کشی، از پوست دوزیستان و حیوانات آبزی و نیز از روده ماهیان جدا شده است اما در آب‌های شور یافت نمی‌شود [۱۸].

آلودگی به این آمیب در بچه و نوجوانان سالم و دارای سیستم ایمنی کارآمد که بیشتر برای آب تنی و شنا یا شیرجه وارد آب می‌شوند فراوان‌تر است. همچنین در جنس مذکر به علت فراوان‌تر بودن انجام ورزش‌های آبی، بیماری سه برابر شایع‌تر از جنس مؤنث است [۳]. نگلریا فولری آمیبی فرصت طلب نیست لذا بر خلاف آکانتامبا و بالاموثیا، در افرادی که نقص سیستم ایمنی دارند شیوع ندارد. استنشاق یا آسپیراسیون آئروسل‌های محتوی کیست و تبدیل کیست به ترفوزوئیت در حفره بینی نیز یکی از راه‌های محتمل برای ورود این آمیب به بدن ذکر شده است. بیماری PAM در حیوانات هم ممکن است ایجاد شود. اخیراً این بیماری در گاو در امریکای جنوبی شناسایی شده است [۱]. بیماری در سرتاسر جهان گستردگی دارد اما بروز و شیوع واقعی آن مشخص نیست. موارد بیماری اگر چه نادر است و اکثر موارد گزارش شده مربوط به کشورهای پیشرفته است ولی به نظر می‌رسد در کشورهای در حال رشد کمتر تشخیص داده می‌شود. حدود ۷۵٪ موارد گزارش شده مربوط به کشورهای استرالیا، چکسلواکی و ایالات متحده می‌باشد [۲].

درمان و پیشگیری:

تنها موارد معدودی از بیماران مبتلا به مننگوانسفالیت اولیه آمیبی نجات یافته‌اند و بقیه موارد همگی به مرگ منجر شده است. داروی آمفوتریسین B با وجود این که دارای اثرات جانبی سمی است در درمان همه بیماران بهبود یافته مورد استفاده قرار گرفته است. یکی از بیماران نجات یافته دختر بچه ساکن کالیفرنیا است که با تزریق داخل رگی و داخل نخاعی آمفوتریسین B ومیکونازول همراه با ریفامپین خوراکی درمان شده است و پس از چهار سال پیگیری

www.SID.ir

Archive of SID

هیچگونه علائم عصبی در وی بروز نکرده است. آمفوتریسین B و میکونازول اثر هم افزایی دارند اما به نظر می‌رسد ریفامپین خوراکی اثری روی این آمیب نداشته باشد [۱]. در آزمایشگاه و در مدل حیوانی موش نشان داده شده که آزیترومایسین Azythromycin کاملاً روی نگلریا اثر کشنده دارد.

خوشبختانه ترفوزوئیت‌های نگلریا نسبت به کلر حساس هستند لذا کلرینه کردن آب استخرهای شنا و آبگیرها خصوصاً در آب و هوای گرم می‌تواند باعث کاهش قابل ملاحظه‌ای در وفور این آمیب در آب شود. با این حال کلرینه کردن مخازن آب‌های طبیعی نظیر دریاچه‌ها و رودخانه‌ها مقدور نمی‌باشد. در استخرها نیز نور خورشید و وجود مواد ارگانیک می‌تواند تأثیر کلررا کم کند. کیست‌های نگلریا نیز نسبت به کیست‌های آکانتامبا از مقاومت کمتری در محیط برخوردارند.

برای افزایش آگاهی مردم می‌توان در کنار دریاچه‌ها و آبگیرها خصوصاً در ماه‌های گرم سال پوسترهای هشداردهنده و تابلوهای آموزشی در مورد نحوه انتقال و اهمیت نگلریا نصب کرد. در استرالیا و فرانسه این کار به صورت مرتب در کنار دریاچه‌ها و آب‌های گرم صورت می‌گیرد.

۴- ساپینیا دیپلوئیده

Sappinia diploidea (Hartmann & Nagler, 1908)

این آمیب که در سرتاسر جهان یافت می‌شود اولین بار در سال ۱۹۰۸ توسط هارتمان و نگلر از مدفوع مارمولک در آلمان جدا و شناسایی شد. ترفوزوئیت‌های این آمیب همچنین از مدفوع گوزن و گاومیش و نیز از خاک آلوده به مدفوع گاو جدا شده است.

اولین و تنها مورد انسفالیت ایجاد شده به علت ساپینیا توسط Gelman و همکاران در سال ۲۰۰۱ در یک مرد ۳۸ ساله با سیستم ایمنی کارآمد گزارش شده است. علائم بیماری شامل کاهش هشیاری، سردردهای شدید دو طرفه، تهوع، استفراغ، ترس از نور، قرمزی چشم و تاری دید بوده است. بیمار قبل از بروز علائم مبتلا به بیماری سینوزیت بوده است. در تصاویر MRI این بیمار یک توده دو سانتی‌متری واضح و روشن در ناحیه خلف لب گیجگاهی چپ مغز مشاهده شده است. در بررسی پاتولوژیک توده نقاط نکروزه خونریزی‌دهنده ملتهب همراه با ترفوزوئیت‌های آمیبی مشاهده شد. ویژگی ترفوزوئیت‌ها داشتن دو هسته متراکم است. در بافت مغز کیست مشاهده نگردید. توده مغزی با جراحی خارج گردید و این بیمار پس از ۲۵ هفته درمان با داروهای آزیترومایسین، ایتراکونازول، پنتامیدین و فلوسیتوزین کاملاً بهبود یافت [۱۹]. بیمار پس از پنج سال پیگری زنده و سالم بوده است.

ساپینیا اگر چه قبلاً از خاک، آب، گیاهان در حال فساد، مدفوع حیوانات در اروپا، مصر، ژاپن، امریکای شمالی، خاور میانه، گزارش شده بود اما بیماری‌زایی آن در انسان یا حیوانات قبل از مورد اخیر گزارش نگردیده است [۱]. در طبقه‌بندی جدید این آمیب در تحت گروه Amoebozoa و در تیره Thecamoebidae قرار گرفته است [۲۰].

از خصوصیات ساپینیا دیپلوئیده وجود دو هسته در مرحله ترفوزوئیت و کیست هر دو می‌باشد. ترفوزوئیت‌ها تخم‌مرغی یا کشیده ودوکی شکل بوده و اندازه آنها ۸۰-۴۰ میکرون است. سیتوپلاسم محتوی تعدادی واکوئل‌های غذایی و یک واکوئل انقباضی است. حرکت ترفوزوئیت کند و آرام است. کیست‌های آلوده‌کننده گرد، دارای دو هسته بوده و۳۰-۱۵ میکرون قطر دارند. دیواره کیست صاف و فاقد منفذ است.

این آمیب را می‌توان در محیط کشت آگار غیر مغذی همراه با باکتری‌ها کشت و تکثیر داد.

جداسازی و شناسایی ساپینیا به عنوان عامل ایجاد کننده انسفالیت در انسان بیانگر این نکته است که سایر آمیب‌های آزادزی هم می‌توانند بالقوه برای انسان بیماری‌زا باشند و آینده شاهد جداسازی و شناسایی تعداد بیشتری از آمیب‌های آزادزی از عفونت‌های انسانی و حیوانی خواهد بود.

www.SID.ir

Archive of SID

مراجع

1- Visvesvara G S,Moura H,Schuster F.
Pathogenic and opportunistic free living amoeba: Acanthamoeba spp, Balamouthia mandriallis, Naegleria fowleri and Sappinia diploidea.
FEMS Immunol Med Microbiol 2007; 50: 1-26.

2- John. T. D, Petri W.A.
Markell and voges Medical Parasitology 9th Ed, Sunders, Elsevier Miissuri 2006:152-162.

3- Rezaian M, Dibaji SA. (Traslatore): Free living ameoba, Julio Martinez A (Athour). Tehran University publication, 1997: 22-24 (In Persian).

4- Pussard M, Pons R.
Morphologie de la paroi kystiqueet taxonomie du genre Acanthamoeba (Protozoa, Amoebida).
Protistologica 1977; 8: 557-598.

5- Edrissian Gh, Rezaian M, Ghorbani M, Keshavarz H, Mohebali M
Medical Protozology, Tehran University of Medical Sciences publication, 2007: 113-137 (In Persian).

6- Nuprasert W, Putaporntip C, Pariyakanok L, Jongwutiwes S.
Identification of a novel T17 genotype of Acanthamoeba from environmental isolates and T10 genotype causing keratitis in Thailand.
J Clin Microbiol. 2010; 48 (12): 4636-40.

7- Niyyati M, Lorenzo-Morales J, Rezaeian M, et al.
Genotyping of Acanthamoeba isolates from clinical and environmental specimens in Iran.
Exp Parasitol. 2009; 121 (3): 242-5.

8- Maghsood AH, Sissons J, Rezaian M, Nolder D, Warhurst D, Khan NA.
Acanthamoeba genotype T4 from the UK and Iran and isolation of the T2 genotype from clinical isolates.
J Med Microbiol. 2005; 54 (Pt 8): 755-9.

9- Rezaeian M, Niyyati M, Farnai Sh, Motevalli haghi A.
Isolation of Acanthamoeba spp. from Different Environmental Sources.
Iranian Journal of Parasitology. 2008; 3: 44-47.

10- Rezaian. M., Bagheri F., Farnia Sh., Babai Z.
Isolation of pathogenic amoeba (naegleria and acanthameoba) from water sourcesand margin soils of reveirs and lakes in kazerun.
J. School. Publ. Health 2003; 1 (3): 41-48 (In Persian).

11- Cabral F. M, G. Cabral.
Acanthamoeba spp. as Agents of Disease in Humans.
Clin. Microbiol. Rev 2003; 16 (2): 273-307.

12- Ho-Joon SHIN, Kyung-il IM.
Pathogenic free-living amoebae in Korea.
The Korean J. Parasitol 2004; 42 (3): 93-119.

13- M Rezeaian, F Rahimi, M Niyyati, Sh Farnia.
Amoebic keratitis in Iran (1997-2007).
Iranian Journal of Parasitology 2007; 2 (3): 1-6.

14- Maghsood AH, Rezaian M.
Contact lens-associated Acanthamoeba keratitis in Iran.
Iranian. J. Publ. Health 2005; 34 (2): 40-47.

15- Matin A, Siddiqui R, Jayasekera S, Khan NA.
Increasing importance of Balamuthia mandrillaris.
Clin Microbiol Rev. 2008; 21 (3): 435-48.

16-Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
Balamuthia amebic encephalitis--California, 1999-2007.
MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008; 57 (28): 768-71.

17- Niyyati M, Lorenzo-Morales J, Rezaeian M, et al.
Isolation of Balamuthia mandrillaris from urban dust, free of known infectious involvement.
Parasitol Res. 2009; 106 (1): 279-81.

www.SID.ir

Archive of SID

18- Cabrl, FM. Biology of Naegleria spp. Clin. Microbiol Rev 1988; 52 (1): 114-133.

19- Gelman BB, Rauf SJ, Nader R, et al.
Amoebic encephalitis due to Sappinia diploidea.
JAMA. 2001; 285 (19): 2450-1.

20- Julia Walochnik, Claudia Wylezich, Rolf Michel.
The genus Sappinia: History, phylogeny and medical relevance
Exp. Parasitol 2010; 126 (1): 4-13.

www.SID.ir